

Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en pacientes pediátricos

Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in pediatric patients

Síndrome inflamatória multissistêmica associada à COVID-19 em pacientes pediátricos

Gerardo Fernández

gfernandez9829@uta.edu.ec

Carrera de Medicina

Facultad de ciencias de la Salud

Universidad Técnica de Ambato. Ecuador

<https://orcid.org/0000-0002-5814-191X>

Josué Acosta

josueacosta@uta.edu.ec

Carrera de Medicina.

Facultad de ciencias de la Salud.

Universidad Técnica de Ambato. Ecuador

<https://orcid.org/0000-0002-8489-0279>

RESUMEN

El Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P) vinculado a SARS-CoV-2 es una reacción inflamatoria generalizada desarrollada aproximadamente 4-6 semanas después de haber presentado la enfermedad COVID-19. El objetivo del artículo fue analizar la inmunopatogénesis, diagnóstico y tratamiento del SIM-P. Se aplicó un diseño documental, con revisión de bibliografías en bases de datos como Embase, Redalyc, LILACS, SciELO, Springer, Elsevier, EBSCO y Google Académico, utilizando los descriptores: enfermedad por Coronavirus, enfermedad de Kawasaki, niño, inmunoglobulinas intravenosas. Los criterios de inclusión fueron: artículos completos, publicados entre los años 2019-2022, en idiomas inglés y español. Se incluyó la revisión de 273 artículos en total rechazando 243 artículos por no contener la información a razón de búsqueda, seleccionados 30 artículos al cumplir con los criterios de elegibilidad. En los resultados SIM-P se caracteriza por fiebre, lesión miocárdica, shock y desarrollo de aneurismas de las arterias coronarias, en las pruebas de laboratorios: elevación de los marcadores de inflamación, alteraciones en las pruebas de coagulación, especialmente elevación significativa del dímero D y fibrinógeno, ascenso de los marcadores de lesión miocárdica de troponina y péptido natriurético. El tratamiento en la fase 1 con la administración de inmunoglobulina G intravenosa (IGIV), corticoides, heparina de bajo peso molecular en dosis profiláctica, fase 2 una segunda dosis de IGIV y un descenso progresivo de prednisona y fase 3 utilización de terapia biológica con infliximab o tocilizumab. En las conclusiones SIM-P presenta elevación de marcadores inflamatorios, compromiso de múltiples órganos sin diagnósticos bacterianos asociados, con evidencia de infección o exposición reciente a SARS-CoV-2.

Palabras clave: enfermedad por Coronavirus 2019-nCoV; enfermedad de Kawasaki; niño; inmunoglobulinas intravenosas

ABSTRACT

Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome (P-MIS) linked to SARS-CoV-2 is a generalized inflammatory reaction that develops approximately 4-6 weeks after COVID-19 illness. The aim of the article was to analyze the immunopathogenesis, diagnosis and treatment of P-MIS. A systematic literature review was performed using databases such as Embase, Redalyc, LILACS, SciELO, Springer, Elsevier, EBSCO and Google Scholar and the keywords: Coronavirus disease, Kawasaki disease, child, intravenous immunoglobulins. Inclusion criteria were: full articles, published between the years 2019-2022, in English and Spanish. Of the 273 articles found, 243 articles were rejected for not meeting the established criteria, with 30 articles selected as eligible. According to the results, SIM-P is characterized by fever, myocardial injury, shock and development of coronary artery aneurysms; laboratory tests show: elevation of markers of inflammation, changes in coagulation tests, especially significant elevation of D-dimer and fibrinogen and elevation of markers of myocardial injury, troponin and natriuretic peptide. Phase 1 treatment occurs with the administration of intravenous immunoglobulin G (IVIG), corticosteroids, low molecular weight heparin in a prophylactic dose; in phase 2, treatment consists of administration of a second dose of IVIG, progressive reduction of prednisone and use of biological therapy; and, in phase 3, infliximab or tocilizumab is used. In conclusion, SIM-P has elevated inflammatory markers and multi-organ involvement, with no associated bacterial diagnosis, with evidence of infection or recent exposure to SARS-CoV-2.

Keywords: Coronavirus disease 2019-nCoV; Kawasaki disease; little boy; intravenous immunoglobulins

RESUMO

A Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (P-MIS) ligada ao SARS-CoV-2 é uma reação inflamatória generalizada que se desenvolve em, aproximadamente, 4-6 semanas após a doença COVID-19. O objetivo do artigo foi analisar a imunopatogenia, o diagnóstico e tratamento do SIM-P. Uma revisão sistemática da literatura foi realizada, utilizando-se bases de dados como Embase, Redalyc, LILACS, SciELO, Springer, Elsevier, EBSCO e Google Scholar e os descritores: Coronavirus disease, Kawasaki disease, child, intravenous immunoglobulins. Os critérios de inclusão foram: artigos completos, publicados entre os anos de 2019-2022, em inglês e espanhol. Do montante de 273 artigos encontrados, 243 artigos foram rejeitados por não se enquadrarem nos critérios estabelecidos, sendo 30 artigos selecionados como elegíveis. De acordo com os resultados, a SIM-P caracteriza-se por febre, lesão miocárdica, choque e desenvolvimento de aneurismas de artéria coronária; em exames laboratoriais, observam-se: elevação dos marcadores de inflamação, alterações nos testes de coagulação, especialmente elevação significativa do dímero D e fibrinogênio e elevação dos marcadores da lesão miocárdica, troponina e peptídeo natriurético. O tratamento na fase 1 ocorre com a administração de imunoglobulina G intravenosa (IGIV), corticosteróides, heparina de baixo peso molecular em dose profilática; na fase 2, o tratamento consiste na administração de uma segunda dose de IGIV, diminuição progressiva da prednisona e uso de terapia biológica; e, na fase 3, utiliza-se infliximabe ou tocilizumabe. Em conclusão, a SIM-P apresenta marcadores inflamatórios elevados e envolvimento de múltiplos órgãos, sem diagnóstico bacteriano associado, com evidência de infecção ou exposição recente ao SARS-CoV-2.

Palavras-chave: Doença de coronavírus 2019-nCoV; Doença de Kawasaki; crianças; imunoglobulinas intravenosas

1. INTRODUCCIÓN

Los coronavirus (CoV) pertenecen a la familia Coronaviridae, del orden Nidovirales y el género Coronavirus, representan un grupo de virus que causan infecciones respiratorias y gastrointestinales, que contienen ácido ribonucleico (ARN) monocatenario no segmentado, se clasifican en cuatro géneros importantes que incluyen Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus, un nuevo miembro de CoV humano ha surgido recientemente en Wuhan, China, denominado por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus como el virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo-2 (SARS-CoV-2)(H. Wang et al., 2020)(Pal et al., 2020)(Harrison et al., 2020)

Los virus como el SARS-CoV-2 evolucionan constantemente, a medida que se producen cambios en el código genético (mutaciones genéticas) durante la replicación del genoma. La tasa de mutación es la frecuencia de cambios de una base nitrogenada en el ARN durante el proceso de adición de nucleótidos, generando un cambio de aminoácido que, dependiendo de las características fisicoquímicas, pueden alterar la estructura y función de las proteínas virales, actualmente se han incrementado las mutaciones genéticas, que le confieren un mayor potencial de transmisión, cargas virales más altas, mayor letalidad y evasión de la respuesta inmunológica. Las poblaciones virales puedan generar y mantener mutaciones que les permitan adaptarse rápidamente a los cambios en el entorno generando variantes virales. (Wong Chew et al., 2021)

Cada variante del SARS-CoV-2 es un genoma viral (código genético) que puede incluir una o más mutaciones, existiendo un número significativo de aproximadamente 12.800 en todo el mundo, predominando en la secuencia genómica, la proteína espiga (S), asociada con altos niveles de afinidad en los sitios de unión de la membrana celular (receptores funcionales), tasas elevadas de replicación viral intracelular, alta transmisibilidad/infectividad y un fenotipo de enfermedad grave (Callaway, 2020)(Papanikolaou et al., 2022). Además del aumento la capacidad de propagación, infectividad y reducción del efecto protector de los anticuerpos que están presentes después de la infección, la vacunación o la terapia con anticuerpos(Hemmer et al., 2021)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto, a partir de junio del 2021, una

nueva nomenclatura para las distintas variantes del SARS-CoV-2; denominando de ahora en adelante a las variantes con las letras del alfabeto griego, siendo las principales variantes del SARS-CoV-2 las presentes en la Tabla 1

Tabla 1

Variantes del SARS-Cov-2

Alpha (B.1.1.7)	Primera variante preocupante descrita en el Reino Unido (RU) a fines de diciembre de 2020
Beta (B.1.351)	Reportado por primera vez en Sudáfrica en diciembre de 2020
Gamma (P.1)	Reportado por primera vez en Brasil a principios de enero de 2021
Delta (B.1.617.2)	Reportado por primera vez en India en diciembre de 2020
Omicron (B.1.1.529)	Reportado por primera vez en Sudáfrica en noviembre de 2021

Fuente: Abdul et al., (2022)

Existen ciertas consideraciones con respecto a las nuevas variantes, como: La variante **B.1.1.7**: según las investigaciones genéticas revelaron que porta al menos siete mutaciones (delección 69/70, delección 144Y, N501Y, A570D, D614G, P681H), que provocó un mayor riesgo de muerte en comparación con otras variantes. La **B.1.351**: según la vacuna Moderna mRNA-1273 puede ser menos eficaz contra ella, pero se necesita más investigaciones científicas para esta aseveración. La **P.1**: porta alrededor de diecisiete mutaciones (incluidas K417T, E484K y N501Y) que se dirigen al dominio de unión al receptor de la proteína espiga, estudios sugieren que estas diversas mutaciones podrían alterar el reconocimiento del virus por parte de los anticuerpos liberados después de la vacunación con el SARS-CoV-2. Todas estas variantes compartían una mutación específica (D614G) en la secuencia de aminoácidos de la proteína espiga que les da la capacidad de propagarse más rápidamente que los virus sin la mutación. Con respecto a la variante Delta, también conocida como B.1.617.2, la OMS consideró esta variante de preocupación (VOC), ya que muestra evidencia de una mayor transmisión y una enfermedad más grave, puede propagarse más fácilmente y la cepa tiene mutaciones en la proteína espiga, que facilitan la infección de células humanas. Eso significa que las personas pueden ser más contagiosas, si contraen el virus y lo transmiten más fácilmente a otros. Siendo la cepa dominante en el mundo, para finales del año 2021 (Abdul et al., 2022)

La variante Omicron fue rápidamente reconocido como un VOC, debido a más de 30 cambios en la proteína de punta del virus, junto con el fuerte aumento en el número de casos observados en Sudáfrica. Las mutaciones reportadas incluyen T91 en la envoltura, P13L, E31del, R32del, S33del, R203K, G204R en la proteína de la nucleocápside, D3G, Q19E, A63T en la matriz, N211del/L212I, Y145del, Y144del, Y143del, G142D, T95I, V70del, H69del, A67V en el dominio N-terminal de la espiga, Y505H, N501Y, Q498R, G496S, Q493R, E484A, T478K, S477N, G446S, N440K, K417N, S375F, S373P, S371L, G339D en el dominio de unión al receptor del espiga, D796Y en el péptido de fusión de la espiga, L981F, N969K, Q954H en la repetición 1 de la espiga, así como muchas otras mutaciones en las proteínas no estructurales y la proteína espiga. El modelo inicial sugiere que Omicron muestra un aumento de 13 veces en la infectividad viral y es 2,8 veces más infeccioso que la variante Delta. Los anticuerpos monoclonales previamente autorizados demostraron una eficacia reducida contra la variante Omicron y posteriormente, se revocaron sus autorizaciones de uso de emergencia. El único anticuerpo monoclonal autorizado en este momento es sotrovimab porque sigue siendo efectivo contra esta variante (Abdul et al., 2022).

El SARS-CoV-2 ingresa por la vía respiratoria, produciendo un cuadro clínico denominado enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), que afecta principalmente a los adultos y adultos mayores, pero que posteriormente empezó a afectar la población infantil, produciendo en la mayoría de

los niños, un cuadro similar al catarro común, aunque otro grupo de niños han presentado cuadros severos, que han necesitado el manejo por la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (OMS, 2020).

2. FUNDAMENTO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de revisión

El 31 de diciembre de 2019, se informó del brote de un nuevo coronavirus en Wuhan, China, y el 11 de febrero de 2020 se asignó una doble denominación de este virus, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus como: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), porque el virus está genéticamente relacionado con el coronavirus responsable del brote del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) del 2003 y la Organización Mundial de la Salud, realizó la designación de COVID-19 (OPS, 2021)(Estrada, 2020). La epidemia se extendió a diversos continentes con transmisión sostenida de persona a persona, en el Ecuador se identificó el primer caso el 29 de febrero del 2020 y su propagación se extendió en forma acelerada. El 11 de marzo del 2020, es cuando el Ministerio de Salud Pública del Ecuador mediante Acuerdo Ministerial No 00126-2020 estableció una Emergencia Sanitaria en el país (Estrada, 2020).

2.2. Definiciones conceptuales

El 12 de marzo del 2020, la OMS declaró al COVID-19 una pandemia y para el 15 de mayo pública un informe científico que describe grupos de niños y adolescentes en Europa y en Norteamérica, que habían sido ingresados en unidades de cuidados intensivos con un cuadro inflamatorio multisistémico de características similares a la enfermedad de Kawasaki y al síndrome de choque tóxico (Ministerio de Salud Pública, 2020), (Torres et al., 2020) emitiendo una definición preliminar de caso y elaborando un formulario de notificación del trastorno inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes. La definición preliminar de caso refleja las características clínicas y analíticas observadas hasta la fecha en los niños y sirve para detectar casos presuntivos o confirmados, tanto para tratarlos como con fines de notificación y vigilancia profesionales. Tablas 2 (OMS, 2020)

Investigaciones en Latinoamérica, establecieron que los niños con Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2, presentaron consultas tardías a los servicios de urgencias, (60%) requirieron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, por lo que existía la necesidad de concienciar a los miembros del equipo de salud y a los padres de familia sobre el diagnóstico precoz. Hasta el 02 de diciembre 2021, en América un total de 27 países notificaron 8.686 casos confirmados de Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 con 165 defunciones (OPS, 2021)

Cuando la pandemia de enfermedad por COVID-2019, se extendió por todo el mundo, inicialmente los niños presentaban solo síntomas leves de la infección en la mayoría de los casos caracterizados por fiebre (91-100%), mialgia (10-40%), rinitis (33-60%), odinofagia (5-30%), tos (43-80%), disnea (10-14%), cefalea (14-40%), vómitos (20%), dolor abdominal (10%), diarrea (10%) y convulsiones febriles (10%) (Zimmermann & Curtis, 2020)(Feldstein et al., 2021). Estudios posteriores demostraron que los adultos tienen una mayor expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS 2) en las células del revestimiento alveolar en comparación con los niños, explicando porqué los infantes tienen una menor propensión a desarrollar complicaciones respiratorias después del SARS-CoV-2 (Ramcharan et al., 2020)(Oz et al., 2021) y con respecto a la mortalidad asociada a COVID-19, es menor en niños cuando se compara con los adultos (<0.1% versus 5-15%). Las manifestaciones de laboratorio incluyen leucopenia, linfopenia,

elevación leve de transaminasas y marcadores inflamatorios elevados (proteína C reactiva y procalcitonina), mientras que los hallazgos de la tomografía computarizada de tórax en niños con enfermedad grave por COVID-19 se evidencia imágenes de opacidades en vidrio esmerilado y/o consolidación similares al adulto (Sperotto et al., 2021)(Kabeerdoss et al., 2021)(Abrams et al., 2021)

De igual manera, el Servicio Nacional de Salud de Inglaterra en abril de 2020 realizó una advertencia sobre casos de niños escolares y adolescentes que presentaban fiebre, hipotensión, dolor abdominal y disfunción cardíaca, con positividad en la prueba de infección por el SARS-CoV-2 (Islam et al., 2020)(Stawicki et al., 2020) , ya sea por ensayo de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) nasofaríngeo o mediante pruebas de anticuerpos, con hallazgos de laboratorio de tormenta de citocinas, incluidos niveles altos de interleuquina 6 (IL-6) en suero y generalmente ingresaban a la UCI porque requerían apoyo inotrópico para aumentar el gasto cardíaco con necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (Vogel et al., 2021). Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) denominaron está patología como el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P) o Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2, que se presenta 4-6 semanas después de la infección con el COVID-19 primario (Sperotto et al., 2021)(Holstein, 2021)(Rowley, 2020). Por lo anteriormente descrito la presente investigación tiene como objetivo analizar la inmunopatogénesis, diagnóstico y tratamiento del SIM-P

3. PROCEDIMIENTOS METODOLÓGICOS

Se aplicó un diseño documental, con revisión de bibliografías en bases de datos como: Embase, Redalyc, LILACS, SciELO, Springer, Elsevier, EBSCO y Google Académico, utilizando Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS): enfermedad por Coronavirus 2019-nCoV; enfermedad de Kawasaki; niño; inmunoglobulinas intravenosas. Los criterios de inclusión fueron: artículos completos, publicados entre los años 2019-2022, en los idiomas inglés, español, también se incluyeron páginas oficiales del Ministerio de Salud Pública de Ecuador, Organización Mundial de la Salud e Instituto Nacional de Estadística y Censo del Ecuador (INEC)(Margarita et al., 2019) Figura 1, Tabla 2

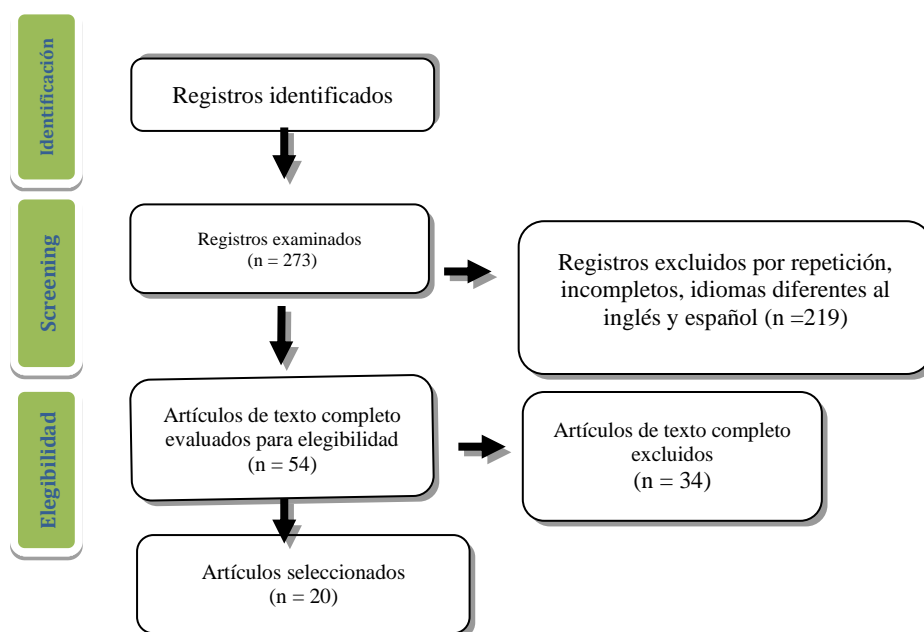


Figura 1. Flujo de información. Fuente: Salinas (2010)

Tabla 2
Artículos científicos seleccionados para la revisión

Nº	Autores	País	Tipo de artículo	Título del artículo	Objetivo general	Resultados
1	Torres et al. (2020)	Chile	Original	Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic	Describir las características clínico-epidemiológicas de los niños hospitalizados con síndrome inflamatorio multisistémico en niños (SIM-P) en Santiago de Chile.	Las características clínicas epidemiológicas de los niños hospitalizados con síndrome inflamatorio multisistémico en Santiago de Chile son: Se ingresaron veintisiete pacientes (mediana de edad 6, rango 0-14 años). Dieciséis (59%) requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos; no hubo muertes. El 74% no tenía comorbilidades y la mediana de días de síntomas antes del ingreso fue de 4 (rango 2-9 días). Los síntomas gastrointestinales fueron los más frecuentes y los marcadores inflamatorios estaban elevados al ingreso. Se detectó una infección reciente por el CoV-2, del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en el 82 % de los casos. El grupo grave mostró niveles significativamente más bajos de hemoglobina y albúmina, disminución del recuento de plaquetas y mayores valores dímero-D durante la evolución de la enfermedad. La ecocardiografía mostró anomalías (miocárdicas, pericárdicas o coronarias) en 12 pacientes (46%) durante su estancia hospitalaria. Se prescribió tratamiento antiinflamatorio (inmunoglobulina y/o corticoides) en 24 pacientes. El SIM-P apareció semanas después del pico de casos de SARS-CoV-2, especialmente en las zonas más vulnerables de Santiago.
2	Zimmermann et al. (2020)	Australia	Revisión	Coronavirus Infections in Children Including COVID-19	Conocer los hallazgos epidemiológicos, clínicos y de diagnóstico, así como las opciones de tratamiento y prevención para las infecciones por CoV nuevas y circulantes comunes en humanos con un enfoque en la población infantil	Las infecciones por SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 parecen afectar a los niños con menos frecuencia y gravedad en comparación con los adultos. Esto puede deberse a que los niños están menos expuestos a las principales fuentes de transmisión o porque están menos expuestos a los animales. Sin embargo, también podría ser que los niños presenten síntomas con menos frecuencia o tengan síntomas menos graves y, por lo tanto, se les haga la prueba con menos frecuencia, lo que lleva a una subestimación del número real de infectados. En relación con el SARS-CoV-2. Sin embargo, la importancia de los niños en la transmisión del virus sigue siendo incierta. La mayoría de los niños infectados por un nuevo CoV tienen un contacto familiar documentado, que a menudo muestra síntomas antes que ellos, lo que sugiere la posibilidad de que los niños no sean un reservorio importante para los nuevos CoV. Las características clínicas, de laboratorio y radiológicas en niños son similares para todos los nuevos CoV, excepto que más niños infectados con SARS-CoV presentaron fiebre en comparación con SARS-CoV-2 o MERS-CoV. Hasta la fecha, no se han reportado muertes en niños por SARS-CoV o SARS-CoV-2.

3	Feldstein et al. (2021)	USA	Original	Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19	Comparar las características clínicas y los resultados de niños y adolescentes con SIM-P frente a aquellos con enfermedad grave por coronavirus 2019 (COVID-19).	Se ha podido observar que de 1116 pacientes (con mediana de edad, 9,7 años; 45% mujeres), 539 (48%) fueron diagnosticados con SIM-P y 577 (52%) con COVID-19. En comparación con los pacientes con COVID-19, los pacientes con SIM-P tenían edades entre 6 y 12 años (40,8% frente a 19,4%; diferencia de riesgo absoluto 21,4 % [IC del 95 %, 16,1%-26,7 %]; aRR, 1,51 [IC 95 %, 1,33-1,72] frente a 0-5 años). Negros no hispanos (32,3 % frente a 21,5 %; RD, 10,8 % [IC 95 %, 5,6 %-16,0 %]; aRR, 1,43 [IC del 95 %, 1,17-1,76] frente a blancos). En comparación con los pacientes con COVID-19, los pacientes con SIM-P tenían más probabilidades de tener compromiso cardiorrespiratorio (56,0% frente a 8,8 %; RD, 47,2 % [95 % IC, 42,4 %-52,0 %]; aRR, 2,99 [95 % IC, 2,55-3,50] vs afectación respiratoria), cardiovascular sin afectación respiratoria (10,6% vs 2,9%; RD, 7,7% [IC 95%, 4,7%-10,6%]; aRR, 2,49 [IC 95%, 2,05-3,02] vs afectación respiratoria), y mucocutánea sin afectación cardiorrespiratoria (7,1% vs 2,3%; RD, 4,8% [IC 95%, 2,3%-7,3%]; aRR, 2,29 [IC 95%, 1,84-2,85] vs afectación respiratoria). Los pacientes con SIM-P tenían una mayor proporción de neutrófilos a linfocitos (con mediana, 6,4 frente a 2,7, P < 0,001), mayor nivel de proteína C reactiva (mediana, 152 mg/L frente a 33 mg/L; P < 0,001) y menor recuento de plaquetas (<150 × 10 ³ células/μL [212/523 {41 %} frente a 84/486 {17%}, p < 0,001]). Un total de 398 pacientes (73,8%) con SIM-P y 253 (43,8%) con COVID-19 ingresaron en la unidad de cuidados intensivos, y 10 (1,9%) con SIM-P y 8 (1,4%) con COVID-19 fallecieron durante la hospitalización. Entre los pacientes con SIM-P con función sistólica del ventrículo izquierdo reducida (172/503, 34,2%) y aneurisma de la arteria coronaria (57/424, 13,4 %), se estima que el 91,0 % (IC 95 %, 86,0 %-94,7 %) y el 79,1% (95% CI, 67,1%-89,1%), respectivamente, normalizado dentro de los 30 días.
4	Tristan et al. (2020)	Reino Unido	Original	Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital	Describir los hallazgos cardíacos y los resultados a corto plazo en niños con Síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado con SARS-CoV-2 en un hospital infantil terciario.	Se observó que todos los niños mostraron marcadores inflamatorios/cardíacos elevados (CRP, ferritina, troponina I, CK y pro-BNP). La insuficiencia valvular transitoria estuvo presente en 10 pacientes (67%). La fracción de eyección del ventrículo izquierdo se redujo en 12 (80 %), el acortamiento fraccional en 8 (53 %) con resolución en todos menos 2. Catorce (93%) tenían anomalías de la arteria coronaria, con normalización en 6. Las anomalías del ECG estaban presentes en 9 (60%) que se normalizó en 6 por egreso. Diez (67%) requirieron inotrópicos y/o vasopresores. Ninguno necesitó soporte vital extracorpóreo. A la mejoría de los marcadores bioquímicos cardíacos, se le hizo seguimiento visualizándose mejoría en el ECG/ecocardiograma. Todos los pacientes fueron dados de alta vivos y

						doce (80%) han sido revisados desde entonces. Toda nuestra cohorte con PIMS-TS tenía compromiso cardíaco y este grado de compromiso es significativamente mayor que otras series publicadas. Se enfatiza la necesidad de una revisión cardíaca especializada.
5	Sperotto et al. (2020)	USA	Revisión	Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach	Discutir el manejo clínico agudo y de seguimiento de los pacientes pediátricos con síndrome inflamatorio multisistémico asociado a SARS-Cov-2.	El síndrome inflamatorio multisistémico (SIM-P) es un síndrome novedoso relacionado con la infección por SARS-CoV-2 caracterizado por fiebre, signos de inflamación y disfunción orgánica. La evidencia aún es escasa, pero está emergiendo rápidamente de la literatura. La afectación miocárdica, ya sea por miocarditis aguda o hiperinflamación secundaria, es frecuente en niños con SIM-P. La dilatación coronaria o el aneurisma y las arritmias pueden desarrollarse y evolucionar con el tiempo. Los tratamientos de soporte cardíaco, inmunomodulación y antiplaquetarios/ anticoagulantes son parte del manejo del SIM-P agudo. Finalmente, el seguimiento de los pacientes con SIM-P es fundamental para comprender mejor la evolución y el pronóstico de esta enfermedad. Se necesitan estudios futuros para definir el manejo basado en la evidencia de esta nueva condición.
6	Kabeerdoss et al. (2020)	India	Revisión	Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management	Discutir los síndromes relacionados con COVID-19 que han surgido, especialmente en niños.	El síndrome inflamatorio multisistémico es un síndrome hiperinflamatorio que afecta a múltiples órganos y se desencadena por la infección por SARS-CoV-2. Por lo general, se observa de 2 a 4 semanas después de la infección. Los mecanismos inmunitarios adaptativos tienen un papel importante que desempeñar en la patogenia de esta afección. Aunque las manifestaciones clínicas de SIM-P y EK pueden superponerse, parecen ser dos entidades clínicas distintas.
7	Abrams et al. (2021)	USA	Original	Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study	Identificar los factores (demográficos, obesidad, características clínicas y resultados de laboratorio) asociados con resultados clínicos graves de SIM-P	Las manifestaciones clínicas varían entre los niños con síndrome inflamatorio multisistémico. La edad mayor de 5 años y ciertos marcadores de laboratorio, en particular las concentraciones de troponina, BNP, proBNP, ferritina, proteína C reactiva y dímero D, pueden ser útiles para identificar a los niños que podrían tener un mayor riesgo de resultados de enfermedades graves, incluida la UCI hospitalización, shock y disminución de la función cardíaca. Estos hallazgos podrían ayudar a informar el manejo de los niños ingresados en el hospital con síndrome inflamatorio multisistémico.
8	Stawicki et al. (2020)	USA	Revisión	The 2019–2020 Novel Coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) Pandemic: A Joint American College of Academic International Medicine-	Proporcionar información sobre las lagunas de información y los puntos ciegos que pueden existir en la literatura disponible y los informes gubernamentales o de prensa relevantes acerca de la pandemia del SARS-CoV-2.	La gran movilidad de la sociedad actual ha permitido que el SARS-CoV-2 se propague rápidamente más allá de las fronteras de China y ha alcanzado niveles pandémicos. La OMS nombró la crisis como la sexta emergencia de salud pública de importancia internacional antes de denominarla una pandemia global. Las tasas de letalidad siguen siendo altas, sobre todo entre los ancianos y las personas con comorbilidades. La preparación y la respuesta ante una pandemia toman

				World Academic Council of Emergency Medicine Multidisciplinary and COVID-19 Working Group Consensus Paper		tiempo, por lo que los sistemas de atención médica y de salud pública deben avanzar rápidamente en sus esfuerzos para enfrentar esta enfermedad en todo el mundo, anticipando activamente nuevos focos de enfermedades y asignando los recursos necesarios. Las intervenciones de salud pública más importantes para frenar la propagación incluyen la identificación y el aislamiento rápidos de los casos, junto con la implementación temprana de medidas de distanciamiento físico. Un desafío importante para responder al COVID-19 es proteger a los trabajadores de la salud y prevenir la infección nosocomial. Se necesitan con urgencia suministros confiables y sostenibles de bio-protección y ventiladores mecánicos. Las nuevas terapias deben estudiarse en investigaciones clínicas aceleradas, rigurosas para reducir la ambigüedad terapéutica, las aplicaciones terapéuticas potencialmente dañinas y la posibilidad o la presión indebida de personas influyentes no expertas.
9	Vogel et al. (2021)	Canadá	Revisión	Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data	Desarrollar una definición de consenso y niveles definidos de certeza	Las definiciones del nuevo síndrome inflamatorio multisistémico en niños, del Real Colegio de Pediatría y Salud Infantil (Royal College of Pediatrics and Child Health) del Reino Unido, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos y la Organización Mundial de la Salud (OMS), coinciden e incluyen presencia de fiebre, evidencia de elevación de marcadores de inflamación como la velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva (PCR) o procalcitonina y compromiso de órganos multisistémicos sin diagnósticos bacterianos asociados, así como evidencia de infección por COVID-19 o exposición reciente a un caso de COVID-19 con algunas similitudes clínicas entre SIM-P y la enfermedad de Kawasaki, una enfermedad febril de la niñez temprana que involucra inflamación de los vasos sanguíneos que desarrolla aneurismas de las arterias coronarias
10	Holstein et al. (2021)	USA	Revisión	Multisystem Inflammatory Syndrome in Children	Conocer la presentación y características clínicas del Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños	Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños tiene un pronóstico incierto, la mayoría de los niños sobreviven, pero algunos pueden agravarse y requerir cuidados intensivos, quedar con secuelas significativas e inclusive fallecer. Una mayor comprensión de la patogénesis de este síndrome mejora los enfoques de prevención, diagnóstico y manejo. La atención y seguimiento es esencial para el Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños y podría incluir estudios de cardiología como ecocardiogramas, reumatología para la reducción gradual de esteroides o hematología para el manejo de la anticoagulación en curso.
11	Rowley et al. (2020)	USA	Revisión	Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children	Analizar las similitudes y diferencias entre SIM-P y la enfermedad de Kawasaki, centrándome en su epidemiología,	La epidemiología de la EK ha sido prácticamente idéntica en todos los países del mundo durante los últimos 50 años o más, con 80% de los casos en niños <5 años y con una incidencia máxima a los ~10 meses de edad. Esto contrasta marcadamente con la epidemiología de

					etiología y mecanismos fisiopatológicos.	SIM-P, que afecta a niños mayores y adolescentes. Varios hallazgos de laboratorio característicos en SIM-P, como leucopenia y niveles extremadamente altos de péptido natriurético ventricular (un marcador de insuficiencia cardíaca), no características de EK. Los niños asiáticos tienen la tasa más alta de EK en el mundo, mientras que los niños afrodescendientes parecen tener un riesgo particular de desarrollar SIM-P. No se han notificado casos de SIM-P en China y Japón. Está claro que la epidemiología de las dos condiciones es bastante diferente y, por lo tanto, es importante evitar sacar conclusiones precipitadas sobre una etiología similar.
12	Li et al. (2022)	USA	Original	Characteristics of COVID-19 Myocarditis With and Without Multisystem Inflammatory Syndrome	Comparar las características clínicas y los hallazgos de resonancia magnética cardíaca (RMC) de la miocarditis por COVID-19 en pacientes con y sin síndrome inflamatorio multisistémico (SIM-P)	Un total de 330 pacientes con evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 fueron remitidos para evaluación, incluidos 30 pacientes con SIM (6 SIM-A y 24 SIM-P: edad de 5 a 20 años). Se tomaron imágenes de un subconjunto de pacientes pediátricos (edad <16 años) en una plataforma de 3,0 T (n = 29, incluidos 19 casos SIM-P). Cuarenta pacientes tenían características de RMC diagnósticas de miocarditis: 21 pacientes con MIS y 19 pacientes sin MIS. La tasa de miocarditis fue significativamente mayor en pacientes con MIS (70 %) que sin (6,3 %, p <0,001).
13	Naranjo et al. (2021)	Colombia	Revisión	Multisystemic inflammatory syndrome in children with COVID-19: A rheumatology perspective	Revisar el panorama actual de la infección por COVID-19 en la población pediátrica.	Se reportan evidencias de cuadros clínicos en niños con diagnóstico de COVID-19, que se caracterizan por un estado inflamatorio alterado secundario a una tormenta de citocinas proinflamatorias que produce manifestaciones similares a las que se presentan en enfermedades autoinmunes, como la enfermedad de Kawasaki. Se le ha denominado Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños, asociado al SARS-CoV-2 que, en muchos casos, requiere hospitalización en unidades de cuidados intensivos pediátricos y manejo multidisciplinario por diversas especialidades.
14	Yagnam et al. (2021)	Chile	Original	Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome Temporarily associated with COVID-19: Clinical characteristics and management in a Pediatric Critical Care Unit	Describir las características clínicas, de laboratorio y de manejo de los niños hospitalizados que cumplen criterios de Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños (SIM-P) con presentación grave en una unidad de pacientes críticos pediátricos	Se analizaron 20 pacientes, la mediana de edad fue de 6 años, el 60% eran del sexo femenino y el 40% presentaba comorbilidad. SARS-CoV-2 se detectó en el 90% de los pacientes. Presentaron fiebre como primer síntoma, seguido de síntomas gastrointestinales breves y precoces (70%). El 75% presentó el fenotipo Kawasaki. Evolucionaron con linfopenia, hipoalbuminemia, alteraciones de la coagulación y parámetros inflamatorios sistémicos y cardíacos elevados. El 80% de los casos presentó alteraciones ecocardiográficas y el 90% shock que requirió apoyo de cuidados críticos. Todos los pacientes tuvieron una evolución corta y favorable. Todos los pacientes respondieron a la terapia establecida, pero el 40% requirió una segunda fase de tratamiento. No hubo diferencias al comparar fenotipos además de no reportarse muertes.

15	Menon et al. (2022)	USA	Revisión	Thromboembolism in children with multisystem inflammatory syndrome: a literature review	Consolidar los informes de eventos de tromboembolismo (TE) en niños con Síndrome Inflamatorio Multisistémico relacionados con la infección por SARS-CoV-2	Se encontraron 33 casos de TE con una incidencia que va del 1,4 al 6,5%. El tromboembolismo ocurrió principalmente en niños de 12 años o más. Un tercio de los casos fueron infartos cerebrales y los casos restantes incluyeron trombosis arterial intracardíaca y radial, trombosis venosa profunda de las extremidades superiores e inferiores, embolia pulmonar e infartos esplénicos. Cinco fueron casos asintomáticos y 3/33 (9%) pacientes (los tres con infartos cerebrales) fallecieron. Para concluir, el TE parece ser una complicación significativa de Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños causada por la infección por SARS-CoV-2, asociado con morbilidad y/o mortalidad. Los pacientes ≥ 12 años se ven afectados con más frecuencia y el TE se presenta a pesar de la tromboprolifaxis.
16	Jones et al. (2021)	Australia	Revisión	COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management	Explicar la fisiopatología, la respuesta inmunitaria, la presentación clínica y el tratamiento de la COVID-19 en niños.	La comprensión actual de la respuesta inmunitaria, el diagnóstico y el tratamiento de la COVID-19 está muy sesgada hacia los datos de adultos. Si bien la neumonitis aguda de la COVID-19 suele ser leve en los niños, las complejidades de sus manifestaciones posteriores, que incluyen "infección por COVID prolongada", no se dilucidan por completo. Los niños deben tener prioridad en las futuras investigaciones, debido a que las manifestaciones clínicas y los impactos son tan distintos en pediatría en comparación con las poblaciones adultas.
17	Nikolopoulou et al. (2021)	Grecia	Revisión	COVID-19 in Children: Where do we Stand?	Revisar las características epidemiológicas y clínicas de los niños con infección por SARS-CoV-2.	Existe una subestimación de la prevalencia de la infección asintomática por SARS-CoV-2, ya que los niños asintomáticos no se les realizan pruebas de laboratorio. La mitad de los niños positivos para SARS-CoV-2 no reportan síntomas. La anosmia no es frecuente en niños, pero es el predictor más fuerte de una prueba SARS-CoV-2 positiva. En general, los niños con COVID-19 tienen un menor riesgo de hospitalización y complicaciones potencialmente mortales. Sin embargo, se han descrito casos de enfermedad grave o síndrome hiperinflamatorio multisistémico postinfeccioso denominado síndrome inflamatorio multisistémico en niños (SIM-P). Rara vez los niños con COVID-19 grave desarrollan complicaciones neurológicas. Además, los estudios indican que el cierre de escuelas tiene un impacto limitado en la transmisión del SARS-CoV-2, mucho menor que otras medidas de distanciamiento social. En los últimos meses se han establecido nuevas variantes del SARS-CoV-2 con mayor transmisibilidad e incremento de la morbi-mortalidad, se debe resaltar que los resultados de los ensayos de la vacuna COVID-19 indican muy buena eficacia y tolerabilidad en los niños.
18	Feldstein et al. (2020)	USA	Revisión	Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents	Comprender la epidemiología y el curso clínico del síndrome inflamatorio multisistémico en niños (SIM-P) y su	En USA se encontraron 186 pacientes con SIM-P en 26 estados. La mediana de edad fue de 8,3 años, 115 pacientes (62%) eran hombres, 135 (73%) habían sido previamente sanos, 131 (70%) positivos para SARS-CoV-2 por PCR o

					asociación temporal con la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19), dadas las implicaciones clínicas y de salud pública del síndrome	prueba de anticuerpos. La afectación de órganos y sistemas incluyó el sistema gastrointestinal en 171 pacientes (92%), cardiovascular en 149 (80%), hematológico en 142 (76%), mucocutáneo en 137 (74%), y respiratorio en 131 (70%). La mediana de duración de la hospitalización fue de 7 días; 148 pacientes (80%) ingresaron a terapia intensiva, 37 (20%) ventilación mecánica, 90 (48%) soporte vasoactivo y 4 (2%) fallecieron. Se evidenciaron aneurismas de las arterias coronarias (puntuaciones $z \geq 2,5$) en 15 pacientes (8%) y características similares a las de la Enfermedad de Kawasaki en 74 (40%). La mayoría de los pacientes 171 (92%) tenían elevaciones en al menos cuatro biomarcadores que indicaban inflamación. El uso de terapias inmunomoduladoras con inmunoglobulina intravenosa (IVIG) en 144 (77%), glucocorticoides en 91 (49%) e inhibidores de interleucina-6 en 38 (20%).
19	James et al. (2)	Colombia	Revisión	[What do we know about Kawasaki disease and COVID-19?]	Presentar la información disponible sobre el COVID-19 y su relación con la enfermedad de Kawasaki, así como explicar la hipótesis del SIM-P, su fisiopatología, presentación clínica, diferencias con la enfermedad de Kawasaki e intervenciones terapéuticas.	Se establece que la respuesta inmune exagerada al SARS-CoV-2 es responsable de una enfermedad similar al Kawasaki, como resultado de la tormenta de citoquinas descrita en pacientes adultos, es fundamental caracterizar este nuevo síndrome y describir las posibles intervenciones de tratamiento a partir de futuros estudios, que resalten el rol patogénico que juega el SARSCoV-2 en el hasta ahora llamado SIM-P
20	Wang et al. (2021)	China	Revisión	Progress in the Diagnosis and Treatment of COVID-19 in Children: A Review	Revisar los avances en las características epidemiológicas, síntomas clínicos, exámenes de laboratorio, tratamiento de COVID-19 en niños, para el diagnóstico, tratamiento e investigación de niños con COVID-19	La mayoría de los niños con COVID-19 se presentan asintomáticos o con síntomas leves, pero los niños también son importantes portadores del virus y pueden morir debido a un diagnóstico erróneo o a complicaciones graves combinadas. Para la mayoría de los niños con COVID-19, solo la terapia de apoyo general es suficiente. Sin embargo, para los niños en estado crítico con complicaciones graves como SIM-P o pacientes inmunocomprometidos subyacentes, después de una evaluación integral, el uso de IVIG, esteroides, terapia antiviral y otras medidas pueden reducir la aparición de complicaciones hemodinámicas graves y mejorar el pronóstico de los pacientes en estado crítico.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La tasa de notificación de casos de COVID-19 en niños y adolescentes es de <1 por 1000 casos, donde el SIM-P ocurre en aproximadamente uno de cada 3000 niños infectados con SARS-CoV-2, de acuerdo al registro australiano. También se ha descrito en adultos, predominado en poblaciones negras, hispanas y del sur de Asia (Howard-Jones et al., 2022) y puede comenzar semanas después de que un

niño se infecte con SARS-CoV-2. El niño puede haber sido infectado por un contacto asintomático y en algunos casos, es posible que el niño y sus cuidadores ni siquiera sepan que han sido infectados (Nikolopoulou & Maltezou, 2022)

Un estudio de 186 casos de los Estados Unidos, encontró que una minoría de niños había tenido síntomas antes del inicio de SIM-P y la mediana del intervalo desde el inicio de los síntomas de COVID-19 hasta el SIM-P fue de 25 días (Feldstein et al., 2020). Los niños con SIM-P con manifestaciones cardíacas graves experimentan una recuperación clínica a los 30 días, además que la obesidad es un factor de riesgo para la misma (Nikolopoulou & Maltezou, 2022)

Inmunopatogénesis

El SARS-CoV-2 ingresa por la vía respiratoria a través de la unión de la proteína pico (S) a la ACE2, que se expresa ampliamente en las células epiteliales alveolares del pulmón, células de la mucosa nasal, células de la mucosa oral, endotelio vascular y enterocitos del intestino delgado. La unión del virus a la ECA2 desencadena un cambio conformacional en la proteína S del coronavirus, permitiendo la degradación proteolítica por la serina-proteasas transmembrana de tipo 2, exponiendo una subunidad de la proteína S que permite su fusión a la membrana celular y facilita el ingreso del virus a la célula huésped (Aleksova et al., 2021)(Choi et al., 2020)(Ramcharan et al., 2020)(Oz et al., 2021). Desde el punto de vista fisiopatológico, se puede observar que los niños de todas las edades pueden ser susceptibles a SARS-CoV-2 y la transmisión en la población pediátrica ocurre de persona a persona, con un periodo de incubación de 2 a 14 días, no identificándose hasta el momento transmisión por lactancia materna (Arias et al., 2021).

Los niños infectados con SARS-CoV-2 presentan respuestas inmunopatológicas, que involucran la inmunidad innata representada por el papel del interferón tipo I y las citocinas proinflamatorias y la inmunidad adaptativa con la producción de anticuerpos neutralizantes contra antígenos específicos del virus por parte de las células B, los cuales juega un papel clave en la eliminación del SARS-CoV-2, así como la autoinmunidad. La respuesta inmunitaria se regula bidireccionalmente después de la infección por SARS-CoV-2 y su resultado se ve afectado por el grado de activación de las células inmunitarias y el desequilibrio de citoquinas. Además, los factores específicos del huésped también determinan en cierta medida si un individuo desarrolla una enfermedad grave (L. Wang et al., 2021)

Se ha demostrado que los niños con COVID-19, tienen una reducción de anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2 y una actividad neutralizante reducida en comparación con los adultos. Además, también se ha descrito el desarrollo de autoanticuerpos entre personas con COVID-19, mientras que los anticuerpos antifosfolípidos se han asociado con coagulopatía y otros autoanticuerpos conocidos y novedosos también se han implicado en la patogenia del SIM-P (Le et al., 2021)

En general, los niños con COVID-19 tienen síntomas más leves y un buen pronóstico en comparación con los adultos. Por un lado, los niños tienen menor expresión del receptor ACE2 en las células respiratorias, algunos son indiferenciados y maduros, por lo que el riesgo de infección por SARS-CoV-2 es bajo. Así también, existe un fenómeno de niveles fisiológicos elevados de linfocitos, particularmente de células NK, en la sangre de los niños sanos, y este fenómeno persiste después de la infección por SARS-Cov-2. Por lo tanto, los pacientes pediátricos se ven menos afectados por la linfopenia y la disminución del recuento de glóbulos blancos (Nikolopoulou & Maltezou, 2022).

En comparación con los adultos, es menos probable que los niños experimenten activación inmunitaria descontrolada, producción de citocinas inflamatorias como interleucina-6 (IL-6) y más

citocinas antiinflamatorias como interleucina-10 (IL-10). Por lo tanto, los niños tienen síntomas leves y un buen pronóstico después de la infección viral (L. Wang et al., 2021). Las infecciones virales frecuentes y las vacunas vivas atenuadas en la niñez inducen un estado de activación de inmunidad entrenada mejorado el sistema inmunitario innato, lo que resultaría en una defensa más eficaz contra diferentes patógenos. La frecuente presencia simultánea de otros virus en la mucosa respiratoria de los niños puede competir con el SARS-CoV-2 (Nikolopoulou & Maltezou, 2022).

Existen características similares del SIM-P con la enfermedad de Kawasaki (EK), un tipo de vasculitis de probable etiología autoinmune, la cual actúa sobre las células inmunitarias, citocinas y autoanticuerpos. En la investigación de Consiglio et al., (2020), en niños sanos, niños con enfermedad de Kawasaki antes de COVID-19, niños infectados con SARS-CoV-2 y niños que presentan SIM-P, evidenciaron que la respuesta inflamatoria en SIM-P aunque comparte varias características con la enfermedad de Kawasaki, difiere en los subconjuntos de células T, la interleucina 17A (IL-17A) y los biomarcadores asociados con el daño arterial.

Un estudio realizado por Whittaker et al., (2020), en Reino Unido reportó que existe una serie de casos de niños hospitalizados que cumplieron con los criterios para SIM-P, que tuvieron un amplio espectro de sintomatología de presentación y gravedad de la enfermedad, que van desde fiebre e inflamación hasta lesión miocárdica, shock y desarrollo de aneurismas de las arterias coronarias. La comparación con pacientes con EK y síndrome de choque por EK proporciona información sobre este síndrome y sugiere que este trastorno difiere de otras entidades inflamatorias pediátricas.

En la ciudad de Sao Paulo en Brasil, Prata-Barbosa et al., (2020) establecieron que existe evidencia de una respuesta inflamatoria exacerbada con potencial lesión sistémica, desarrollándose semanas después de la infección por COVID-19, lo que sugiere una causa inmunomediada. Los marcadores inflamatorios elevados, la linfopenia y la coagulopatía son hallazgos de laboratorio frecuentes, el tratamiento de apoyo y la inmunomodulación temprana pueden controlar la intensa respuesta inflamatoria y reducir las complicaciones y la mortalidad.

La presencia de una mayor incidencia de caso de la Enfermedad de Kawasaki en la epidemia del COVID-19, estableció una que el SIM-P compartía características con el síndrome de shock tóxico y el síndrome de shock por enfermedad de Kawasaki, siendo una enfermedad postinfecciosa, con una instauración entre 2-4 semanas después de la infección por el SARS-CoV-2, en pacientes con predisposición genética, con edades comprendidas entre 6 meses y 17 años, mediada por anticuerpos o complejos inmunes. Este estado inflamatorio multisistémico es una presentación clínica donde diversas citoquinas proinflamatorias conducen a extravasación sanguínea, causando hipotensión, edema agudo de pulmón, y alteraciones en otros órganos, requiriendo soporte de UCI. Además, el mecanismo de falla cardíaca que se presenta en SIM-P no es consistente con daño miocárdico, como se ve en adultos, sino a edema miocárdico producto de la reacción inflamatoria. Esta manifestación postinfecciosa del COVID-19 es un síndrome hiperinflamatorio distinto a la forma clásica de la enfermedad de Kawasaki, y ocurre después de la recuperación a la infección aguda por SARS-CoV-2 (Arias et al., 2021)

Otras diferencias con la enfermedad de Kawasaki, es la presencia de trombocitopenia, disfunción sistólica ventricular izquierda asociado a hipotensión sistólica, edema o alteración miocárdica evidenciada por elevación de troponina y péptido natriurético atrial, la edad de presentación es distinta (mayores de 5 años), presencia de hiponatremia, elevación de marcadores de inflamación (proteína C reactiva PCR, procalcitonina PCT, ferritina, interleucina 6 IL-6), síntomas gastrointestinales y neurológicos (Arias et al., 2021)

En el estudio de Torres et al., (2021), de en un grupo de pacientes que presentó frecuentemente leucocitosis (en promedio, 12800 células/ μ l), lo cual simula el comportamiento de la EK, sin embargo, la linfocitopenia marcada en los pacientes críticos con SIM-P facilita la distinción con la EK. Los pacientes con SIM-P suelen mostrar valores de plaquetas dentro de los rangos normales o trombocitopenia, difiriendo marcadamente de la EK, la cual típicamente se presenta con trombocitosis.

En relación con la esfera cardiovascular, se ha reportado la presencia de valores alterados de marcadores de lesión miocárdica como las troponinas y péptido natriurético, también se ha reportado alteraciones importantes en los marcadores de coagulación, especialmente elevación significativa del dímero D y fibrinógeno. Estudios complementarios de electrocardiografías han reportado múltiples cambios hasta en el 70% de los pacientes con SIM-P, lo cual está principalmente representado por la presencia de complejos QRS de amplitud disminuida e inversión transitoria de la onda T, en menor proporción, arritmias, variando desde bloqueos atrioventriculares de primer y segundo grado hasta fibrilación atrial. Múltiples reportes incluyen la presencia de alteraciones coronarias, como dilataciones anormales y aneurismas de tamaño importante, por lo que la implementación de estudios ecocardiográficos puede contribuir en la toma de decisiones para la elección del tratamiento ideal (Paola et al., 2021).

En casos más graves de SIM-P la ecocardiografía puede demostrar una disfunción miocárdica que conduce a un shock; haciendo necesaria la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en el 4%. Al igual que en la Enfermedad de Kawasaki, la dilatación de la arteria coronaria o los aneurismas ocurren en 15 a 25% de los casos, aunque las lesiones de las arterias coronarias parecen menos graves que en la Enfermedad de Kawasaki y se resuelven más rápidamente (Howard-Jones et al., 2022).

Li et al., (2022) establecieron por medio de la resonancia magnética que las características de la miocarditis relacionada con COVID-19 difieren entre pacientes con y sin síndrome inflamatorio multisistémico (SIM). Los pacientes con SIM se asocia con un mayor grado de inflamación miocárdica. La captación tardía de gadolinio, en la miocarditis por COVID-19 sin SIM se localiza con frecuencia en los segmentos miocárdicos inferiores, mientras que la afectación septal es más común en la miocarditis por SIM.

Criterios Diagnósticos de SIM-P:

La Organización Mundial de la Salud estableció los siguientes criterios diagnósticos de Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19 (OMS,2020), Tabla 3:

TABLA 3

Criterios diagnósticos de Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19

Niños y adolescentes de 0 a 19 años con fiebre desde hace tres días o más y dos de los criterios siguientes:
a) Erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies).
b) Hipotensión o choque.
c) Características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos signos ecocardiográficos o valores elevados de troponina/NT-proBNP).
d) Pruebas de coagulopatía a partir del TP, el TTPa o de valores elevados de dímeros D.
e) Problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal)
Y
Valores elevados de marcadores de inflamación (VSG, proteína C reactiva o procalcitonina).
Y
Ninguna otra causa microbiana evidente de inflamación, incluida la septicemia bacteriana y los síndromes de choque tóxico estafilocócico o estreptocócico.

Y

Pruebas de COVID-19 (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología positivas) o posible contacto con un enfermo de COVID-19

Abreviaturas: **NT-pro-BNP:** porción N-terminal del pro-peptido natriurético tipo B; **RT-PCR:** reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa; **TP:** tiempo de protrombina; **TPPa:** tiempo de tromboplastina parcialactivado.

Fuente: Organización Mundial de la Salud, (2020). Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19.

Los Criterios diagnósticos del Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Niños, del Real Colegio de Pediatría y Salud Infantil (Royal College of Pediatrics and Child Health) del Reino Unido, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos y la Organización Mundial de la Salud (OMS), coinciden e incluyen presencia de fiebre, evidencia de elevación de marcadores de inflamación como la velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva (PCR) o procalcitonina y compromiso de órganos multisistémicos sin diagnósticos bacterianos asociados, así como evidencia de infección por COVID-19 o exposición reciente a un caso de COVID-19 (Oz et al., 2021), (Vogel et al., 2021). Así mismo, existen reportes de casos a nivel mundial de niños con SIM-P con características similares en otras patologías como el síndrome de shock toxico, sepsis bacteriana y síndrome de activación de macrófagos (Ramcharan et al., 2020).

En la investigación de Li et al., (2022), evidenciaron que la tasa de pacientes con SIM-P, con características clínicas que se superponen con la enfermedad de Kawasaki fue más alta que en la literatura. La mediana de edad fue menor en comparación con los pacientes sin superposición con la enfermedad de Kawasaki. Además, los recuentos de linfocitos y plaquetas eran más bajos, los niveles de ferritina y procalcitonina estaban significativamente elevados en pacientes con enfermedad de Kawasaki superpuesta. Haciéndose necesario que los pediatras conozcan el SIM-P, que tiene similitudes con EK, pero también tiene sus propias características. Además, se debe recordar que los pacientes pueden desarrollar complicaciones como bradicardia durante la hospitalización y los programas de seguimiento para esta afección son importantes en términos de resultados a largo plazo. (Li et al., 2022), (Elliott et al., 2021).

Tratamiento

Los enfoques de tratamiento se basan en la similitud con la enfermedad de Kawasaki, condición con la que los pediatras están familiarizados. Además de la atención de apoyo, tanto la inmunoglobulina intravenosa como los corticosteroides, solos o en combinación, son efectivos para reducir la disfunción miocárdica. (Howard-Jones et al., 2022)

El tratamiento se establece en 3 fases progresivas, según de la evolución clínica. La fase 1 que consiste en la administración de inmunoglobulina G intravenosa (IGIV) y corticoides. Se agregó el manejo heparina de bajo peso molecular (HBPM) en dosis profilácticas, si presentaban dímero D (DD) sobre 1.500 ng/ml, la aspirina (AAS) se reservó para los pacientes que se presentaron con fenotipo Kawasaki. Se consideró refractario a fase 1 si el paciente persistía febril a las 36 h de finalizada la infusión de IGIV. En estos casos, se dio inicio a la fase 2 de tratamiento, que consistió en una segunda dosis de IGIV y descenso progresivo de la dosis de corticoides. El criterio de refractariedad a la fase 2 fue el mismo que usó para la fase 1. De mantenerse febril, se planteó una fase 3 que consistía en el uso de terapia biológica con infliximab o tocilizumab.

Los corticoides se descendieron en forma progresiva con prednisona a dosis de 2, 1 y 0,5 mg/kg/día por 3 días cada una. Los antibióticos no se consideraron porque se descartaba la infección

bacteriana por clínica y estudio de apoyo. La AAS se indicó hasta 48 horas. del cese de la fiebre para continuar con dosis de mantenimiento de 3 mg/k/día. La HBPM se suspendió al séptimo día, sino se presentaban eventos trombóticos (Yagnam R. et al., 2021).

Menon y Srivaths (2022), expresan que el tromboembolismo (TE) parece ser una complicación significativa de SIM-P asociada con la infección por SARS-CoV-2 en niños, con una mayor incidencia en niños de 12 años y más, que puede ocurrir a pesar de la trombopprofilaxis, lo que indica un alto riesgo en esta población, con una morbilidad y/o mortalidad significativas (Menon & Srivaths, 2022). Con frecuencia, estos pacientes requieren el ingreso en la unidad de cuidado intensivo pediátrica, debido a la necesidad de soporte cardiaco o respiratorio. Es obligatorio un manejo interdisciplinario que incluya a especialistas en cuidados intensivos, en enfermedades infecciosas, cardiología y reumatología, considerando la severidad del cuadro y la posibilidad de que se presenten desenlaces severos como falla multiorgánica y shock (Naranjo Arango et al., 2021).

5. CONCLUSIÓN

Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2, se caracteriza por elevación de marcadores inflamatorios, compromiso de múltiples órganos, evidencia de infección por COVID-19 o exposición reciente a un caso de COVID-19 y no deben existir diagnósticos bacterianos asociados. El diagnóstico se fundamenta en parámetros clínicos, de laboratorio y de imágenes, consensuados por las organizaciones expertas como OMS, CDC, y Royal College of Pediatrics and Child Health, que le permiten diferenciar de patologías como la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de shock toxico, la sepsis bacteriana y síndrome de activación de macrófagos.

REFERENCIAS

- Abdul Aleem; Abdul Bari Akbar Samad; Amy K. Slenker. (2022). *Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19)* (statpearls). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570580/>
- Abrams, J., Oster, M., Bryant, B., Campbell, A., & Kennedy, J. (2021). FACTORS LINKED TO SEVERE OUTCOMES IN MULTISYSTEM INFLAMMATORY YNDROME IN CHILDREN IN THE USA: a retrospective surveillance study. *Lancet Child AdolescHealth, March 9*, 1–10.
- Aleksova, A., Gagno, G., Sinagra, G., Beltrami, A. P., Janjusevic, M., Ippolito, G., Zumla, A., Fluca, A. L., & Ferro, F. (2021). Effects of sars-cov-2 on cardiovascular system: The dual role of angiotensin-converting enzyme 2 (ace2) as the virus receptor and homeostasis regulator-review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 1–14. <https://doi.org/10.3390/ijms22094526>
- Arias, J. J. W. A. H., de la Hoz, R. E. H., & Segrera, P. L. L. (2021). What do we know about kawasaki disease and covid-19? *Andes Pediatrica*, 92(2), 281–287. <https://doi.org/10.32641/andespediatr.v92i2.2786>
- Callaway, E. (2020). The coronavirus is mutating - does it matter? *Nature*, 585(7824), 174–177. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02544-6>
- Choi, M., Aiello, E. A., Ennis, I. L., & Villa-Abrille, M. C. (2020). The RAAS and SARS-CoV-2: A riddle to solve. *Hipertension y Riesgo Vascular*, 37(4), 169–175. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2020.05.005>
- Consiglio, C. R., Cotugno, N., Sardh, F., Pou, C., Amodio, D., Rodriguez, L., Tan, Z., Zicari, S., Ruggiero, A., Pascucci, G. R., Santilli, V., Campbell, T., Bryceson, Y., Eriksson, D., Wang, J., Marchesi, A., LakshmiKanth, T., Campana, A., Villani, A., ... D'Amore, C. (2020). The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *medRxiv, January*. <https://doi.org/10.1101/2020.07.08.20148353>
- Elliott, W., Guda, M. R., Asuthkar, S., Teluguakula, N., Prasad, D. V. R., Tsung, A. J., & Velpula, K. K. (2021). *PAD Inhibitors as a Potential Treatment for SARS-CoV-2 Immunothrombosis*. July, 1–13.
- Estrada, C. (2020). Comportamiento clínico epidemiológico de la Covid-19. *Multimed [online]*, 24(4), 870–886. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1028-48182020000400870
- Feldstein, L. R., Rose, E. B., Horwitz, S. M., Collins, J. P., Newhams, M. M., Son, M. B. F., Newburger, J. W., Kleinman, L. C., Heidemann, S. M., Martin, A. A., Singh, A. R., Li, S., Tarquinio, K. M., Jaggi, P., Oster, M. E., Zackai, S.

- P., Gillen, J., Ratner, A. J., Walsh, R. F., Randolph, A. G. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*, 383(4), 334–346. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021680>
- Feldstein, L. R., Tenforde, M. W., Friedman, K. G., Newhams, M., Rose, E. B., Dapul, H., Soma, V. L., Maddux, A. B., Mourani, P. M., Bowens, C., Maamari, M., Hall, M. W., Riggs, B. J., Giuliano, J. S., Singh, A. R., Li, S., Kong, M., Schuster, J. E., McLaughlin, G. E., ... Randolph, A. G. (2021). Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared with Severe Acute COVID-19. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 325(11), 1074–1087. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.2091>
- Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in Immunology*, 41(12), 1100–1115. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>
- Hemmer, C. J., Löbermann, M., & Reisinger, E. C. (2021). COVID-19: epidemiology and mutations: An update. *Radiologe*, 61(10), 880–887. <https://doi.org/10.1007/s00117-021-00909-0>
- Holstein, B. (2021). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *The journal for nurses practitioners practitioners*, January.
- Howard-Jones, A. R., Burgner, D. P., Crawford, N. W., Goeman, E., Gray, P. E., Hsu, P., Kuek, S., McMullan, B. J., Tosif, S., Wurzel, D., Bowen, A. C., Danchin, M., Koirala, A., Sharma, K., Yeoh, D. K., & Britton, P. N. (2022). COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 58(1), 46–53. <https://doi.org/10.1111/jpc.15811>
- Islam, A., Ahmed, A., Naqvi, I. H., & Parveen, S. (2020). Emergence of deadly severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 during 2019–2020. *VirusDisease*, 31(2), 128–136. <https://doi.org/10.1007/s13337-020-00575-1>
- Kabeerdoss, J., Paliana, R. K., Karkhele, R., Kumar, T. S., Danda, D., & Singh, S. (2021). Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatology International*, 41(1), 19–32. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04749-4>
- Le, N. K., Kaman, K., Martin, H. C., Mullur, J., Stenehjem, K. K., Coomar, L., Bahar, B., Dutta, M., Izurieta, R., & Brooks, J. P. (2021). The immunologic response to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Allergy and Asthma Proceedings*, 42(6), 495–505. <https://doi.org/10.2500/aap.2021.42.210077>
- Li, D. L., Davogusto, G., Soslow, J. H., Wassenaar, J. W., Parikh, A. P., Chew, J. D., Dendy, J. M., George-Durrett, K. M., Parra, D. A., Clark, D. E., & Hughes, S. G. (2022). Characteristics of COVID-19 Myocarditis With and Without Multisystem Inflammatory Syndrome. *American Journal of Cardiology*, 168(2), 135–141. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.12.031>
- Margarita, G., Romero, O., Santiesteban, V. S., Felic, G., Rodr, E., Santiesteban, B. S., Coello, M. G., Docente, G., & Ilich, V. (2019). *Introducción*. 23(2), 206–218.
- Menon, N. M., & Srivaths, L. V. (2022). Thromboembolism in children with multisystem inflammatory syndrome: a literature review. *Pediatric Research*, May, 1–5. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01873-0>
- Ministerio de Salud Pública. (2020). Alerta Epidemiológica por Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes (menores de 19 años). *Revista Espanola de Salud Publica*, 94, 1–4. <https://doi.org/10.4321/S1135-57272020000100001>
- Naranjo Arango, Y. A., Farfán Cortés, A. Y. A. A., García Henao, J. P., Arango Slingsby, C., & Saldarriaga Rivera, L. M. (2021). Multisystemic inflammatory syndrome in children with COVID-19: A rheumatology perspective. *Revista Colombiana de Reumatología (English Edition)*, 28(4), 289–299. <https://doi.org/10.1016/j.rcrue.2020.09.004>
- Nikolopoulou, G. B., & Maltezou, H. C. (2022). COVID-19 in Children: Where do we Stand? *Archives of Medical Research*, 53(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.07.002>
- OMS. (2020). Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19. *Informe científico*, 1–3.
- OPS. (2021). Actualización Epidemiológica Enfermedad por coronavirus Tabla de Contenido. *Ops*, 26.
- Oz, M., Ernst, D., & Kabbani, N. (2021). A comprehensive guide to the pharmacologic regulation of angiotensin convertin enzyme 2 (ACE 2), the SARS COV 2 entry receptor. *Pharmacology and Therapeutics*, 1–44.
- Pal, M., Berhanu, G., Desalegn, C., & Kandi, V. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An Update. *Cureus*, 2(3). <https://doi.org/10.7759/cureus.7423>
- Paola, A., Álvarez, L., Carolina, A., & Urdiales, S. (2021). *C OVID-19*. 168–172.
- Papanikolaou, V., Chrysovergis, A., Ragos, V., Tsiambas, E., Katsinis, S., Manoli, A., Papouliakos, S., Roukas, D., Mastronikolis, S., Peschos, D., Batistatou, A., Kyrodimos, E., & Mastronikolis, N. (2022). From delta to Omicron: S1-RBD/S2 mutation/deletion equilibrium in SARS-CoV-2 defined variants. *Gene*, 814(December 2021), 146134.

<https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.146134>

- Prata-Barbosa, A., Lima-Setta, F., Santos, G. R. dos, Lanziotti, V. S., de Castro, R. E. V., de Souza, D. C., Raymundo, C. E., de Oliveira, F. R. C., de Lima, L. F. P., Tonial, C. T., Colleti, J., Bellinat, A. P. N., Lorenzo, V. B., Zeitel, R. de S., Pulcheri, L., Costa, F. C. M. da, La Torre, F. P. F., Figueiredo, E. A. das N., Silva, T. P. da, ... de Magalhães-Barbosa, M. C. (2020). Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study. *Jornal de Pediatria*, 96(5), 582–592. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.07.002>
- Ramcharan, T., Nolan, O., Lai, C. Y., Prabhu, N., Krishnamurthy, R., Richter, A. G., Jyothish, D., Kanthimathinathan, H. K., Welch, S. B., Hackett, S., Al-Abadi, E., Scholefield, B. R., & Chikermane, A. (2020). Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatric Cardiology*, 41(7), 1391–1401. <https://doi.org/10.1007/s00246-020-02391-2>
- Rowley, A. H. (2020). Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nature Reviews Immunology*, 20(8), 453–454. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0367-5>
- Salinas F., Mauricio. (2020). Sobre las revisiones sistemáticas y narrativas de la literatura en Medicina. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, 36(1), 26-32. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482020000100026>
- Sperotto, F., Friedman, K. G., Son, M. B. F., VanderPluym, C. J., Newburger, J. W., & Dionne, A. (2021). Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *European Journal of Pediatrics*, 180(2), 307–322. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03766-6>
- Stawicki, S., Jeanmonod, R., Miller, A., Paladino, L., Gaieski, D., Yaffee, A., De Wulf, A., Grover, J., Papadimos, T., Bloem, C., Galwankar, S., Chauhan, V., Firstenberg, M., DI Somma, S., Jeanmonod, D., Garg, S., Tucci, V., Anderson, H., Fatimah, L., ... Garg, M. (2020). The 2019-2020 novel coronavirus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) pandemic: A joint american college of academic international medicine-world academic council of emergency medicine multidisciplinary COVID-19 working group consensus paper. *Journal of Global Infectious Diseases*, 12(2), 47–93. https://doi.org/10.4103/jgid.jgid_86_20
- Torres, J. P., Izquierdo, G., Acuña, M., Pavez, D., & Reyes, F. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV2 pandemic. *International Journal of Infectious Disease*, August.
- Vogel, T. P., Top, K. A., Karatzios, C., Hilmers, D. C., Tapia, L. I., Mocerri, P., Giovannini-chami, L., Wood, N., Chandler, R. E., Klein, N. P., Schlaudecker, E. P., Poli, M. C., Muscal, E., & Munoz, F. M. (2021). *Multisystem inflammatory syndrome in children and adults: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation of immunization safety data*. Feb 25, 1–14.
- Wang, H., Li, X., Li, T., Zhang, S., Wang, L., Wu, X., & Liu, J. (2020). The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 39(9), 1629–1635. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03899-4>
- Wang, L., Li, G., Yuan, C., Yang, Y., Ling, G., Zheng, J., Zhou, Y., Zhang, T., Lin, W., & Lin, Z. (2021). Progress in the diagnosis and treatment of COVID-19 in children: A review. *International Journal of General Medicine*, 14(November), 8097–8108. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S335888>
- Whittaker, E., Bamford, A., Kenny, J., Kaforou, M., Jones, C. E., Shah, P., Ramnarayan, P., Fraisse, A., Miller, O., Davies, P., Kucera, F., Brierley, J., McDougall, M., Carter, M., Tremoulet, A., Shimizu, C., Herberg, J., Burns, J. C., Lyall, H., & Levin, M. (2020). Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 324(3), 259–269. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>
- Wong Chew, R. M., Díaz Ramírez, J. B., Vite Velázquez, X., Cortázar Maldonado, L. A., García Osorno, Z. R., Perón Medina, L. Á., Ramírez Velázquez, I. O., Vilchis, H. J., Gutiérrez Bautista, D., Mosqueda Martínez, E. E., Chávez Aguilar, J. E., Cruz Salgado, A. X., Morales Fernández, J. A., Vásquez Martínez, L. M., Valadez González, Y., Ángel Ambrocio, A. H., Bautista Carbajal, P., & García León, M. L. (2021). Caracterización genómica y variantes del virus SARS-CoV-2. *Acta Médica Grupo Ángeles*, 19(3), 445–456. <https://doi.org/10.35366/101743>
- Yagnam R., F., Izquierdo C., G., Villena M., R., González M., C., & Drago T., M. (2021). Pediatric multisystemic inflammatory syndrome temporarily associated with covid-19: Clinical characteristics and management in a pediatric critical care unit. *Andes Pediatrica*, 92(3), 395–405. <https://doi.org/10.32641/andespediatr.v92i3.3333>
- Zimmermann, P., & Curtis, N. (2020). Coronavirus infections in children including COVID-19: An overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 39(5), 355–368. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002660>